

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО – ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 616.8-009.12-08-053.32

ДІАГНОСТИКА ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО
УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ
У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

*Т.К. Знаменська, Л.Г. Кирилова,
В.Б. Швейкіна*

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
НАМН України» (м. Київ, Україна)

Ключові слова: Мозковий нейротрофічний фактор (МНТФ), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, перивентрикулярна лейкомаляція, внутрішньошлуночковий крововилив, набряк головного мозку, недоношені новонароджені.

Резюме. Внаслідок комплексного клінічного, інструментального, імуноферментного дослідження вивчена динаміка змін кількісного рівня мозкового нейротрофічного фактору (МНТФ) у сироватці крові у недоношених новонароджених в залежності від функціональних та структурних змін ішемічного або геморагічного характеру (набряк головного мозку, перивентрикулярна лейкомаляція, внутрішньошлуночковий крововилив) та без них, при гіпоксично-ішемічних ушкодженнях головного мозку, а також у морфо-функціонально незрілих дітей. Визначено кореляційні зв'язки між антропометричними показниками, неврологічними синдромами гострого періоду та показниками рівня МНТФ.

Актуальність проблеми

Протягом багатьох десятиліть в центрі уваги дослідників є гіпоксія та її вплив на незрілий головний мозок. Гіпоксичне ураження головного мозку (ГМ) посідає провідне місце в структурі перинатальної патології нервової системи у новонароджених дітей [1, 3, 4].

Пре- і перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження (ГІУ) ЦНС – одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної неонатології та дитячої неврології. Це зумовлено як високою смертністю немовлят з ГІУ ЦНС, так і значною питомою вагою цієї патології в структурі дитячої інвалідності (5, 6, 8, 10, 12, 13, 16). Тому актуальним на сьогодні залишається розробка алгоритму ранніх діагностичних критеріїв та заходів комплексного лікування при різних за характером та ступенем тяжкості уражень ГМ у недоношених новонароджених (НН), які дозволять своєчасно прогнозувати та лікувати несприятливі наслідки зазначеної патології.

Потребують подальшого дослідження патофізіологічні механізми ураження ГМ у недоношених дітей, а також визначення ролі нейротрофічних факторів у патогенезі формування мозкових уражень, зокрема у новонароджених дітей різного гестаційного віку (ГВ). Викликає певні труднощі проведення диференційної діагностики між органічним ураженням ЦНС та морфо-функціонально незрілістю у дітей з надзвичайно та дуже ма-

лою масою тіла при народженні. Відсутні чіткі критерії ранньої діагностики та диференційної діагностики різного за характером та ступенем тяжкості ГІУ ЦНС. Слід відмітити, що прогноз якості життя НН багато в чому залежить від терміну виникнення, тривалості та інтенсивності гіпоксії. У свою чергу, ступінь функціональної зрілості ГМ та його пластичність визначають наслідки мозкової ішемії у дітей раннього віку, які перенесли перинатальне ураження ЦНС.

У теперішній час науково-практичний інтерес викликає вивчення компенсаторних механізмів, що впливають на перебіг та результат гіпоксії мозку в дітей, а саме, дослідження стану системи трофічного захисту мозку при гіпоксичних ураженнях у неонатальному періоді за допомогою імуноферментного методу. Це обумовлено тим, що в якості феномену самозахисту ГМ виступає відповідний баланс проапоптичних та протиапоптичних процесів, коливання якого супроводжуються відповідними змінами вмісту нейротрофічних білків як у вогнищі гіпоксичного ураження, так і в сироватці крові. За даними іноземної літератури, дія факторів росту, зокрема нервової тканини, спрямована на зменшення вогнища ішемічного ушкодження та регуляцію мозкового кровообігу. Ці феномени оцінюють як феномени самозахисту [24, 29, 30]. У зв'язку з вищевказаним інтенсивно досліджується роль нейротрофічних факторів в процесах

дозрівання, диференціювання та підтримки життєдіяльності нейронів головного мозку в нормальних умовах та при гіпоксично-ішемічних ураженнях [17, 18, 22].

Мета дослідження

На основі комплексного міждисциплінарного підходу удосконалити критерії ранньої діагностики, диференційної діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку в недоношених новонароджених у гострому періоді.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2009 – 2012 рр. нами проведено суцільне комплексне клінічне міждисциплінарне дослідження НН на базах пологового будинку № 6 (м. Київ), Національної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ), дитячої клінічної лікарні №2 (м. Київ).

Критеріями включення НН до дослідження були: гестаційний вік 26-36 тижнів, наявність гіпоксії в анамнезі матері, реєстрація функціональних та структурних змін різних за характером і ступенем тяжкості ураження ГМ за даними нейровізуалізації – (нейросонографія (НСГ)). Обстежені були стратифіковані на групи за характером структурних змін (ішемічні, геморагічні), ступенем ушкодження ГМ (за даними НСГ).

Основну групу (ОГ) склали НН з ГІУ ЦНС. До ІА підгрупи ОГ увійшли 15 НН з тяжким ішемічним ураженням ГМ – набряком головного мозку (НГМ) з формуванням у подальшому перивентрікулярної лейкомаляції (ПВЛ). ІБ підгрупу ОГ склали 18 НН з геморагічним ураженням ГМ – внутрішньошлунчковим крововиливом (ВШК) I–IV ступенів. До підгрупи ІВ ОГ були включені 19 НН з ішемічним ураженням ГМ – транзиторна перивентрікулярна гиперехогенність (ПВГ). До підгрупи ІД – 21 НН без структурних змін (БСЗ) ГМ (за даними НСГ). Групу порівняння (ГП) склали НН без ГІУ ЦНС (які мали ознаки морфо-функціональної незрілості).

Методи дослідження: загальноклінічний огляд: оцінка гестаційного та фізичного розвитку дитини відповідно до терміну гестації за шкалою Баллард відповідно наказу МОЗ України від 29.08.2006р. №584; неврологічний – включав оцінку крику, рухової активності, м'язового тону, сухожильних рефлексів, рефлексів періоду новонародженості (орального, спинального автоматизму), функціонуван-

ня вегетативної нервової системи, наявності судом. Для визначення рівня свідомості використовували шкалу J.J. Volpe [32]. Врахували результати лабораторного (імуноферментного) та інструментального (НСГ) обстежень.

Для об'єктивної оцінки стану нервової системи, поряд з традиційним НСГ дослідженням, визначали сироваткову концентрацію нейроспецифічного білку (НСБ), а саме – мозкового нейротрофічного фактору (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Цей метод є одним з найбільш чутливих серед методів ранньої діагностики ГІУ ГМ, оскільки відноситься до сучасних методів імунологічної діагностики, які базуються на використанні високоспецифічних моноклональних антитіл та дозволяють визначати дуже малу кількість НСБ, яку вимірюють у нанограмах. Поява в сироватці крові цих білків, специфічних для різних внутрішньоклітинних структур нервової клітини, є маркером їх ушкодження [2, 7, 15, 20, 21, 23, 33].

Для визначення в сироватці крові рівня нейротрофічного фактору головного мозку (МНТФ) був застосований твердофазний імуноферментний (лабораторний) метод з використанням реактивів фірми R&D (Великобританія). Методика заснована на принципі кількісного імуноферментного аналізу сендвичового типу (ELISA-Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay).

Зразки крові відбирали з пупкової вени або периферійних катетерів усіх недоношених новонароджених (пологова зала, на 3-5 та 26-28 доби життя) шляхом аспірації з центрального (пупковий, підключичний), або периферійного катетерів, об'ємом 0,5-1,0 мл. Кров центрифугували протягом 5 хвилин при 2000g. Одержану сироватку аліквотували, заморожували та зберігали при температурі «- 20° С» не більше 2 місяців.

Точність визначення вмісту мозкового нейротрофічного фактору (МНТФ) усередині серії визначали шляхом 20-кратного тестування трьох зразків з відомою концентрацією в одному мікропланшеті, а між серіями – трьох зразків з відомою концентрацією у сорока різних ставленнях.

Отримані протягом дослідження результати НН вносили до комп'ютерної бази даних. Обробку одержаних даних здійснювали методами математичної статистики (кореляційний, кластерний, дисперсійний, регресійний аналіз) з використанням програм SPSS та «Excel» з пакету «Microsoft Office 2003» [9].

Результати дослідження та їх обговорення

З метою оцінки дії вірогідних етіологічних факторів, а також встановлення ознак (маркерів), що супроводжують ГІУ ГМ у НН в гострому періоді нами було досліджено та проаналізовано стан здоров'я 81 дитини (41 дівчинка (50,61 %) та 40 хлопчиків (49,38 %) з терміном гестації при народженні 26-36 тижнів.

У табл.1 наведені середні величини антропометричних показників та ГВ в основній групі (по підгрупах) та в групі порівняння. Встановлені достовірні відмінності між дітьми ОГ (зокрема за підгрупами) та ГП за усіма вказаними ознаками. Так, у обстежених з ураженням ГМ реєстрували вірогідно менші

значення таких показників (групи ранжовані у порядку зменшення \sum ср. ознак), як:

– маса тіла (у підгрупі ІБ в 1,8 рази менший, $p < 0,001$; ІВ – у 1,47 рази, $p < 0,001$; ІА – у 1,41 рази, $p < 0,001$; у підгрупі ІД – в 1,32 рази, $p < 0,01$ ніж у ГП);

– зріст (в підгрупі ІБ - у 1,14 рази менший, $p < 0,001$; ІА та ІВ – у 1,08 рази, $p < 0,01$; ІД – у 1,06 рази, $p < 0,05$ ніж в ГП);

– обвід голови (в підгрупі ІБ - у 1,16 рази менший, $p < 0,001$; ІА – у 1,13 рази, $p < 0,001$; ІВ та ІД – у 1,08 рази, $p < 0,01$ ніж в ГП);

– обвід грудей (в підгрупі ІБ - у 1,23 рази менший, $p < 0,001$; ІА – у 1,18 рази, $p < 0,001$; ІВ – у 1,13 рази, $p < 0,001$; в підгрупі ІД – у 1,12 рази, $p < 0,01$ ніж в ГП);

Таблиця 1

Антропометричні показники недоношених новонароджених у підгрупах основної групи в залежності від характеру та тяжкості ураження ЦНС за даними НСГ, та у групі порівняння, $M \pm m$

Антропометричні показники	Основна група (I-група)				Група порівняння (II-група) (n=8)
	ІА підгрупа (n=15)	ІБ підгрупа (n=18)	ІВ підгрупа (n=19)	ІД підгрупа (n=21)	
Маса тіла, г	1848,33± 135,53	1444,17± 91,76	1776,58± 94,12	1965,95± 96,93	2602,50± 81,17
Довжина тіла, см	41,40± 0,80	39,44± 0,67	41,53± 0,76	42,52± 0,55	44,88± 0,58
Окружність голови, см	29,30± 0,60	28,56± 0,63	30,55± 0,56	30,67± 0,50	33,13± 0,44
Окружність грудей, см	27,27± 0,75	26,22± 0,70	28,42± 0,64	28,81± 0,69	32,13± 0,44

Примітка. Достовірні розбіжності при співставленні:

- з групою порівняння: 1) - на рівні ($p < 0,05$); 2) - на рівні ($p < 0,01$); 3) - на рівні ($p < 0,001$);
- з підгрупою ІД (БСЗ) основної групи: 4) - на рівні ($p < 0,05$); 5) - на рівні ($p < 0,01$);
- з підгрупою ІВ (ПВГ) основної групи: 6) - на рівні ($p < 0,05$); 7) - на рівні ($p < 0,01$);
- з підгрупою ІБ (ВШК I-IV) основної групи: 8) на рівні ($p < 0,05$)

Недоношені діти в підгрупах ОГ також достовірно відрізнялись між собою. Немовлята підгрупи ІБ були вірогідно меншими за всіма антропометричними показниками (підгрупи ранжовані у порядку зменшення \sum ср. ознак), а саме:

- масою тіла (в підгрупі ІД - у 1,36 рази менший, $p < 0,01$; ІВ – в 1,23 рази, $p < 0,05$);

- зростом (в підгрупі ІД в 1,08 рази менший, $p < 0,01$);

- обводом голови (в підгрупі ІД - у 1,07 рази менший, $p < 0,05$; ІВ – в 1,07 рази, $p < 0,05$);

- обводом грудей (в підгрупі ІД - у 1,1 рази менший, $p < 0,05$; ІВ – в 1,08 рази, $p < 0,05$);

Серед клінічних проявів пре- й перинатального ураження нервової системи у всіх недоношених дітей в пологовій залі найчастіше встановлювали синдром пригнічення ЦНС, який проявлявся різким зниженням спонтанної рухової активності, в'ялою реак-

цією на зовнішні подразники, м'язовою гіпотонією, швидким виснаженням або відсутністю безумовних рефлексів. У подальшому цей синдром залишався до 3-5 доби життя у більшості НН ОГ, що достовірно відрізняло їх від немовлят ГП ($p < 0,001$) (табл. 2).

Аналіз динаміки неврологічних змін у гострому періоді показав, що на 3-5 добу життя (табл. 2), у підгрупах недоношених дітей з ГІУ ЦНС (ОГ), у дітей з тяжким ушкодженням ЦНС – підгрупа ІА – 15 випадків (100%), підгрупа ІБ – 18 випадків (100%), встановлений синдром церебрального пригнічення. Частота даного синдрому була в 1,4 рази вищою, ніж у немовлят підгрупи ІД (71,43%, $p < 0,05$).

У подальшому майже в третини дітей (28,57%) підгрупи ІД ОГ реєструвалися клінічні прояви синдрому підвищеної нерво-рефлекторної збудливості: неспокій, тре-

мор, спонтанний рефлекс Моро, підвищення м'язового тону та сухожильних рефлексів, горизонтальний ністагм, низький поріг startle-реакцій, що достовірно відрізняло їх від немовлят підгрупи ІА та ІБ ОГ, де все ще залишався синдром церебрального пригнічення ($p < 0,05$) (табл. 2).

У гострому періоді в третини НН (33,33%) підгрупи ІБ ОГ (ВШК – III, IV ступенів) на фоні синдрому церебрального пригнічення наростали клінічні прояви синдрому внутрішньочерепної гіпертензії: розгинальна поза с перерозподілом м'язової гіпертонії в екстензорних групах м'язів кінцівок, тонічного напруження задньої групи м'язів шиї, підвищений з тонічним компонентом рефлекс

Бабінського, напруження великого тім'ячка, гіперестезія, тремор, неспокій, східна косиця, горизонтальний ністагм, симптом Грефе, у подальшому розходження швів, динамічне збільшення голови з посиленням судинного малюнка на шкірі голови. Це достовірно відрізняло НН підгрупи ІБ ОГ від немовлят підгрупи ІВ та ІД ОГ у гострому періоді ($p < 0,01$) (див. табл. 2).

Практично в кожній четвертій дитині (26,67%) підгрупи ІА ОГ у гострому періоді реєстрували судоми у вигляді, генералізованих тонічних або тоніко-клонічних припадків, які були відсутні у НН підгруп ІВ та ІД ОГ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Неврологічні синдроми у недоношених дітей з різним за характером та ступенем тяжкості ГІУ головного мозку на 3-5 добу життя, абс.,%

Неврологічні синдроми	Групи спостереження									
	Основна група (I-група)								Група порівняння (II-група) (n=8)	
	ІА підгрупа (n=15)		ІБ підгрупа (n=18)		ІВ підгрупа (n=19)		ІД підгрупа (n=21)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Церебрального пригнічення	15	100	18	100	18	94,74	15	71,43	0	0
Нервово-рефлекторної збудливості	0	0	0	0	1	5,26	6	28,57	0	0
Гіпертензійний, гідроцефальний	0	0	6	33,33	1	0	0	0	0	0
Судомний	4	26,67	2	11,11	0	0	0	0	0	0
Вегетативний	15	100	18	100	19	100	21	100	8	100

Примітка. Достовірні розбіжності при співставленні:

- з групою порівняння: 1) - на рівні ($p < 0,001$);
- з підгрупою ІД (БСЗ) основної групи: 2) - на рівні ($p < 0,05$); 3) - на рівні ($p < 0,01$);
- з підгрупою ІВ (ПВГ) основної групи: 4) - на рівні ($p < 0,05$); 5) - на рівні ($p < 0,01$);
- з підгрупою ІБ (ВШК I – IV) основної групи: 6) - на рівні ($p < 0,05$);

У гострому періоді в третини НН (33,33%) підгрупи ІБ ОГ (ВШК – III, IV ступенів) на фоні синдрому церебрального пригнічення наростали клінічні прояви синдрому внутрішньочерепної гіпертензії: розгинальна поза с перерозподілом м'язової гіпертонії в екстензорних групах м'язів кінцівок, тонічного напруження задньої групи м'язів шиї, підвищений з тонічним компонентом рефлекс

Бабінського, напруження великого тім'ячка, гіперестезія, тремор, неспокій, східна косиця, горизонтальний ністагм, симптом Грефе, у подальшому розходження швів, динамічне збільшення голови з посиленням судинного малюнка на шкірі голови. Це достовірно ($p < 0,01$) відрізняло НН підгрупи ІБ ОГ від не-

мовлят підгрупи ІВ та ІД ОГ у гострому періоді (див. табл. 2).
Практично в кожній четвертій дитині (26,67%) підгрупи ІА ОГ у гострому періоді реєстрували судоми у вигляді, генералізованих тонічних або тоніко-клонічних припадків, які були відсутні у НН підгруп ІВ та ІД ОГ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Наприкінці неонатального періоду синдром церебрального пригнічення залишався у більшості НН ОГ – підгрупа ІА – 14 випадків (93,33 %), підгрупа ІБ – 14 випадків (77,78 %), підгрупа ІВ – 15 випадків (78,95 %), а 1/3 недоношених дітей (33,33%), підгрупи ІБ ОГ мали клінічні прояви гіпертензійного, гідроцефального, гіпертензійно-гідроцефального синдро-

мів ізольовано, або у поєднанні з синдромом нервово-рефлекторної збудливості, що з високим ступенем вірогідності відрізняло їх від дітей підгруп ІВ та ІД ОГ ($p < 0,01$) (табл. 3).

Недоношені новонароджені з перинатальним ураженням ЦНС потребують комплексної

оцінки стану нервової системи. Тому, поряд із впровадженням в практику високоінформативних інструментальних методів діагностики мозкових порушень, дітям проведено динамічне дослідження рівня МНТФ у сироватці крові при різних за характером та ступенем тяжко-

Таблиця 3

Неврологічні синдроми у недоношених дітей з різним за характером та ступенем тяжкості ГІУ головного мозку на 26-28 добу життя, абс., %

Неврологічні синдроми	Групи спостереження									
	Основна група (I-група)								Група порівняння (II-група) (n=8)	
	IA підгрупа (n=15)		IB підгрупа (n=18)		IV підгрупа (n=19)		ID підгрупа (n=21)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Церебрального пригнічення	14	93,33	14	77,78	15	78,95	8	38,1	0	0
Нервово-рефлекторної збудливості	2	16,67	8	44,44	6	31,58	3	14,29	0	0
Гіпертензійний, гідроцефальний	0	0	6	33,33	0	0	0	0	0	0
Судомний	4	26,67	2	11,11	0	0	0	0	0	0
Веgetативний	15	100	17	94,44	18	94,74	16	76,19	5	62,5

Примітка. Достовірні розбіжності при співставленні:

- з групою порівняння: 1) - на рівні ($p < 0,05$); 2) - на рівні ($p < 0,001$);
- з підгрупою ID (БСЗ) основної групи: 3) - на рівні ($p < 0,05$); 4) - на рівні ($p < 0,01$); 5) - на рівні ($p < 0,001$);
- з підгрупою IV (ПВГ) основної групи: 6) - на рівні ($p < 0,05$); 7) - на рівні ($p < 0,01$);
- з підгрупою IB (ВШК I-IV) основної групи: 8) - на рівні ($p < 0,05$);

сті (за даними нейровізуалізації) гіпоксично-ішемічним ураженням ГМ впродовж першого місяця життя.

За даними наукової літератури, перинатальна гіпоксія ініціює процеси, які приводять до збільшення проникливості клітинних мембран, загибелі нейронів та гліальних клітин внаслідок некрозу та апоптозу, порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), надходження у системний кровообіг мозкових антигенів, що стимулює імунну систему на продукцію аутомозкових антитіл. Будь-який патологічний процес у ГМ призводить до структурних ушкоджень нервової тканини та порушень функціональної цілісності ГЕБ, що супроводжується виходом нейроспецифічних білків (НСБ) в інтерстиціальний простір з наступним поширенням їх до току ліквору. Внаслідок процесів резорбції спинномозкової рідини частина НСБ потрапляє у венозну кров, що дозволяє проводити динамічне визначення їх рівня у сироватці крові та отримати інформацію про функціонування клітин мозку. Зміни концентрації НСБ у сироватці крові можна виявити раніше, ніж структурні зміни мозку, за сучасними методами нейровізуалізації [2, 15, 20, 21, 23].

Гіпоксія є пусковим фактором каскаду па-

тологічних реакцій, розвиток яких призводить до загибелі нервових клітин з формуванням ушкодження головного мозку. У НН внаслідок гіпоксичної дії відбувається загибель нейронів шляхом некрозу та апоптозу. Одночасно індукується вихід у позаклітинний простір нейротрофічних та ростових факторів, які пригнічують каскад апоптозних механізмів. Поява в сироватці крові МНТФ свідчить про відновні механізми та навпаки, низькі значення рівня нейротрофічного фактору головного мозку в сироватці крові вказує на виснаження або гальмування репараційних можливостей мозку.

При дослідженні сироваткової концентрації МНТФ у НН з перинатальним ураженням мозку, а також у дітей, які не мали ГІУ ЦНС, нами були отримані наступні результати (табл. 4).

Сироваткова концентрація МНТФ фактору в пупкової крові (1 забір) була вірогідно вище ($p < 0,01$) у всіх НН в підгрупах ОГ, у співставленні з ГП.

На 3-5 добу життя рівень сироваткової концентрації МНТФ фактору знижувався в новонароджених обох груп, порівнян з вмістом МНТФ фактору в пуповинній крові. При співставленні рівня змін сироваткової концентрації МНТФ на 3-5 добу життя в підгрупах ОГ з

ГП було виявлено, що у дітей ІБ, ІВ та ІД ОГ кількісний рівень цього білка з високим ступенем вірогідності ($p < 0,01$) залишався більш високим – у 1,63, 1,4 та 1,21 рази відповідно. У підгрупі ІБ ОГ середнє значення МНТФ було найвищим (табл. 4).

На наш погляд, найбільш вірогідними при-

чинами первинно високих показників МНТФ у сироватці крові (пуповинна кров) НН обох груп була патологічна дія хронічної внутрішньоутробної та гострої інтранатальної гіпоксії, які підвищують проникливість ГЕБ в НН у сполученні з надвисокою експресією МНТФ у цей період, що підтверджується думкою низ-

Таблиця 4

Середні значення мозкового нейротрофічного фактору (МНТФ) в залежності від характеру та тяжкості ушкодження за даними НСГ в гострому періоді

Показники		Групи спостереження				
		Основна група (I-група)				Група порівняння (II-група) (n=8)
МНТФ, нг/мл	Час (доба)	ІА підгрупа (n=15)	ІБ підгрупа (n=18)	ІВ підгрупа (n=19)	ІД підгрупа (n=21)	
	I забір (пологовий зал)	19,52±1,48	18,81±1,57	16,84±1,06	21,79±6,85	12,49±0,76
	II забір (3-5 дб.)	8,43±2,05	13,57±1,66	11,72±0,98	10,11±0,77	8,35±2,74
	III забір (26-28 дб.)	5,51±1,37	10,67±0,92	9,50±0,84	9,61±0,74	-

Примітка. Достовірні розбіжності при співставленні:

- з групою порівняння: 1 - на рівні ($p < 0,01$); 2 - на рівні ($p < 0,001$);
- з підгрупою ІД (БСЗ) основної групи: 3 - на рівні ($p < 0,05$);
- з підгрупою ІВ (ПВГ) основної групи: 4 - на рівні ($p < 0,05$);
- з підгрупою ІБ (ВШК) основної групи: 5 - на рівні ($p < 0,05$);

ки авторів [14, 22, 33]. У зв'язку з цим будь-які ушкодження ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації МНТФ у крові, що обумовлено не тільки деструкцією нейронів, а також підвищенням експресії МНТФ завдяки збільшенню експресії TrkB-рецептору [19, 25].

Високий рівень сироваткової концентрації МНТФ у НН в підгрупі ІБ ОГ (ВШК різних ступенів) вірогідно обумовлений тим, що мозковий нейротрофічний фактор є широко розповсюдженим не тільки в нейронах, а також у глії головного та спинного мозку. В свою чергу, клітини астроцитарної глії є одним з компонентів ГЕБ та інтимно взаємодіють з ендотеліоцитами церебральних капілярів та епендимальним епітелієм, який вимощує шлуночкову систему. Тому будь-які ушкодження судин ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації МНТФ у крові, що обумовлено деструкцією нейронів та клітин астроцитарної глії [26, 27, 28, 31].

Наприкінці гострого періоду (26-28 доба) рівень сироваткової концентрації МНТФ продовжує знижуватися у всіх обстежених НН в підгрупах ОГ, у порівнянні з першим та другим забором, але вже не так швидко, як на першому тижні життя. Найбільш стрімке зниження сироваткової концентрації МНТФ залишалося до кінця першого місяця життя в підгрупі ІА ОГ – в 1,53 рази, у порівнянні з 3-5 добою життя.

На наш погляд, дані зміни можна пояснити, з одного боку, подовженням ушкодження нейронів – відстроченим та особливо інтенсивним у підгрупі ІА ОГ внаслідок складного комплексу патоморфологічних змін, що виникають в результаті первинного ушкодження клітин завдяки дії гіпоксемії та ішемії. З другого боку, менш швидке зниження кількісного рівня МНТФ на другому тижні життя може свідчити про відстрочене ураження або «другу хвилю» гальмування нейронів. Головним механізмом загибелі клітин у цей час є апоптоз [12, 32].

У недоношених дітей з тяжким функціональним та структурним ушкодженням ГМ ішемічного характеру (у вигляді НГМ та формуванням у подальшому ПВЛ) середнє значення МНТФ в 3-у заборі крові (26-28 доба життя) було найнижчим, що у 1,72 рази ($p < 0,05$) менше ніж у НН, які перенесли ГІУ ЦНС та не мали структурних змін (підгрупа ІД ОГ), у 1,72 рази ($p < 0,05$) нижче, ніж у НН з ГІУ ГМ, які мали ПВГ – підгрупа ІВ ОГ та в 1,94 рази ($p < 0,05$) - ніж у немовлят, які мали ВШК різних ступенів) вірогідно обумовлений тим, що мозковий нейротрофічний фактор є широко розповсюдженим не тільки в нейронах, а також у глії головного та спинного мозку. В свою чергу, клітини астроцитарної глії є одним з компонентів ГЕБ та інтимно взаємодіють з ендотеліоцитами це-

ребральних капілярів та епендимальним епітелієм, який вимощує шлуночкову систему. Тому будь-які ушкодження судин ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації МНТФ у крові, що обумовлено деструкцією нейронів та клітин астроцитарної глії [26, 27, 28, 31].

Наприкінці гострого періоду (26-28 доба) рівень сироваткової концентрації МНТФ продовжує знижуватися у всіх обстежених НН в підгрупах ОГ, у порівнянні з першим та другим забором, але вже не так швидко, як на першому тижні життя. Найбільш стрімке зниження сироваткової концентрації МНТФ залишалось до кінця першого місяця життя в підгрупі ІА ОГ – в 1,53 рази, у порівнянні з 3-5 добою життя.

На наш погляд, дані зміни можна пояснити, з одного боку, подовженням ушкодження нейронів – відстроченим та особливо інтенсивним у підгрупі ІА ОГ внаслідок складного комплексу патоморфологічних змін, що виникають в результаті первинного ушкодження клітин завдяки дії гіпоксемії та ішемії. З другого боку, менш швидке зниження кількісного рівня МНТФ на другому тижні життя може свідчити про відстрочене ураження або «другу хвилю» гальмування нейронів. Головним механізмом загибелі клітин у цей час є апоптоз [12, 32].

У недоношених дітей з тяжким функціональним та структурним ушкодженням ГМ ішемічного характеру (у вигляді НГМ та формуванням у подальшому ПВЛ) середнє значення МНТФ в 3-у заборі крові (26-28 доба життя) було найнижчим, що у 1,72 рази ($p < 0,05$) менше ніж у НН, які перенесли ГІУ ЦНС та не мали структурних змін (підгрупа ІД ОГ), у 1,72 рази ($p < 0,05$) нижче, ніж у НН з ГІУ ГМ, які мали ПВГ – підгрупа ІВ ОГ та в 1,94 рази ($p < 0,05$) - ніж у немовлят, які мали ВШК різних ступенів (підгрупа ІБ ОГ) (табл. 4), що на нашу думку може свідчити про виснаження або гальмування репараційних можливостей мозку.

Висновки:

1. Недоношені новонароджені, які перенесли мозкову ішемію, частіше були меншими за всіма антропометричними показниками (гестаційний вік, зріст, маса, обвід голови, грудей) ніж морфо-функціонально незрілі, причому всередині когорт недоношених новонародже-

них з мозковою ішемією новонароджені з ВШК різних ступенів також були меншими за всіма антропометричними показниками.

2. У недоношених новонароджених з ГІУ ЦНС у гострому періоді провідним неврологічним синдромом є синдром церебрального пригнічення. При цьому, у недоношених дітей, які перенесли тяжку мозкову ішемію та зазвичай мали структурні ураження ГМ, частіше переважав синдром церебрального пригнічення, ніж у недоношених новонароджених, які не мали структурних змін ($p < 0,05$).

3. Динаміка змін кількісного рівня мозкового нейротрофічного фактору (МНТФ) у сироватці крові свідчить про ураження головного мозку відповідно до характеру та ступеню тяжкості в гострому періоді.

4. Сироваткова концентрація МНТФ фактору в пупкової крові (1 забір – пологовий зал) вірогідно вище ($p < 0,01$) у недоношених новонароджених з ГІУ ЦНС, у співставленні з недоношеними новонародженими без гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку (морфо-функціонально незрілими).

5. Рівень сироваткової концентрації МНТФ фактору на 3-5 добу життя знижується в усіх недоношених новонароджених, у співставленні з рівнем концентрації МНТФ фактору в пупкової крові (пологова зала – безпосередня дія гіпоксії, ішемії). При співставленні рівня змін сироваткової концентрації МНТФ у підгрупах недоношених новонароджених, які перенесли гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку з групою морфо-функціонально незрілих було виявлено, що кількісний рівень цього білку з високим ступенем вірогідності ($p < 0,01$) залишається більш підвищеним у підгрупах недоношених новонароджених з ГІУ ЦНС та не досягає рівня значень, як у морфо-функціонально незрілих дітей.

6. У недоношених дітей з тяжким функціональним та структурним ураженням головного мозку ішемічного характеру (у вигляді набряку головного мозку, з формуванням у подальшому перивентрикулярної лейкомаляції) середнє значення МНТФ наприкінці першого місяця життя (26-28 доба) було найнижчим, що відрізняло їх від інших недоношених новонароджених з ГІУ головного мозку ($p < 0,05$).

Література

1. Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращання демографічної ситуації на Україні / Ю.Г. Антипкін / Журн. Акад. мед. Наук України. – 2007. – 13, № 3. – С. 476 – 485.
2. Блинов Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически - ишемическом поражении ЦНС: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Д.В. Блинов.- 2004.
3. Знаменская Т.К. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного / Т.К. Знаменская, Л.И. Шевченко, Е.В. Розова // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 105–108.
4. Терапія розвитку дитини (стандарти медико – соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи / Р.О. Моїсеєнко, В.Б. Педан, В.В. Бережний [та інш.] / Соціальна педіатрія і реабілітологія. – 2007. – вип. I (IV). – с. 14 – 21.
5. Володин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н.Н. Володин // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 56–60.
6. Голосная Г. С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании последствий перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных / Г. С. Голосная // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 30–36.
7. Гурина О.И. «Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам». Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера: дис. ... доктора мед. наук / Гурина О.И – М., 2005.
8. Кирилова Л. Г. Проблема оптимізації ранньої медичної реабілітації хворих з пре – перинатальною патологією ЦНС / Л.Г. Кирилова, М.О. Василенко, Л.І. Ткачук / Соціальна педіатрія і реабілітологія. – К., 2007. – С. 148 – 152.
9. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич.– К.: Моріон, 2000 – 320 с.
10. Мартинюк В. Ю. Сучасні технології в діагностиці, лікуванні та реабілітації новонароджених та дітей раннього віку з ушкодженнями нервової системи / В. Ю. Мартинюк, Л. О. Панасюк, Р. В. Богуш // Современная педиатрия. – 2006. – № 3 (12). – С. 208–211.
11. Одинак М.М. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе / М.М. Одинак, Н.В. Цыган. – СПб.: Наука, 2005. – 157 с.
12. Пальчик А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – М.: МЕД пресс-информ, 2009. – 253 с.
13. Резниченко Ю. Г. Коррекция метаболических нарушений при патологических состояниях / Ю. Г. Резниченко, Г. И. Резниченко, Л. И. Литвин.- 2009. – 96 с.
14. Семченко В.В. Нейротрансплантация / В.В.Семченко, С.И.Ерениев, С.С.Степанов. – Омск, 2004. – 308 с.
15. Чехонин В. П. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / В.П.Чехонин, Д.В. Блинов, С.В.Лебедев / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. - №2. – С.50 – 61.
16. Шунько Є. Є. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія: фактори ризику, клінічний перебіг, діагностика / Є. Є. Шунько, Т. В. Кончаковська // Сучасні тенденції в неонатології: проблеми та перспективи : укр.-амер. навч. семінар : матеріали семінару. – Львів, 2003. – С. 12–19.
17. Bartkowski K. Adult neurogenesis in the hedgehog (*Erinaceus concolor*) and mole (*Talpa europaea*) / K. Bartkowski, K. Furiejski, M. Grabiec // Brain. Behav. Evol.- 2010.-76 (2).-P.128 – 43.
18. Beschorner R. Erythropoietin receptor expression in normal end neoplastik choroid plexus / R. Beschorner, T. Psaras, R. Meyermann // Clin. Neuropathol.-2011.-30.-P.1– 2.
19. Bengzon J. Regulation neurotrophin and trkA, trkB and trkC tyrosine kinase receptor messenger RNA expression in kindling / J.Bengzon, Z.Kokaia, P.Ernfors / Neuroscience.-1993.-Vol.53, №2.-P. 433 - 446.
20. Blennow M. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Savman, P. Ilves // Acta Paediatr.- 2001.- 90.-P.1171-1175.
21. Ezgu F.S. Neuron specific enolase levels and neuroimaging asphyxied preterm end term newborns / F.S.Ezgu, Y. Atalay, K.Gucuyener / Child-Neurol.- 2002.- 17(11).-P.824-9.
22. Friedman W. J. Proneurotrophic seizures, and neuronal apoptosis / W. J. Friedman // Neuroscientist.- 2010.-16 (3).-P. 244 – 252.
23. Hirayama A. Early immunohistochemical detection of axonal damage and glial activation in extremely immature brains with periventricular leukomalacia / A.Hirayama, Y.Okoshi, Y.Hachiya // Clin. Neuropathol.- 2001.-20.-P.87-91.
24. Li –Ming Chen Neuroglobin attenuates Alzheimer – like tau hyperphosphorylation by activating AKT signaling / Li –Ming Chen, Yan – Si Xiong, Fan – Li – Kong // I. Neurochem.-2012. 120.-P.157 – 164.
25. Mamounas L.A. BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain / L.A. Mamounas, C.A. Altar, M.E. Blue / J. Neurosci. – 2000. – Vol. – 20, № 2. – P. 771 – 782.

26. Merlio J.P. Molecular cloning of rat trkC and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trk family in the rat central nervous system / J.P.Merlio, P.Ernfors, M.Jaber / Neuroscience.- 1992.-Vol.51 ,№ 3.- P.513 - 532.
27. Murer M. G. An immunohistochemical study of the distribution of brain – derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer’s disease / M.G. Murer, F.Boissiere, Q. Yan // Neuroscience. -1999.- Vol. 88, № 4.- P.1015 – 1032.
28. Nagdyman N. Early Biochemical indicators of hypoxic – ischemic encephalopathy after birth asphyxia / N.Nagdyman, W.Komen, H. Ko // Pediatr. Res.- 2001.- 49.-P.502 -506.
29. Tan M. Improving head growth in preterm infants - a randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year / M. Tan, L. Abernethy R. Cooke // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2008. – № 93. – P. 342 – 346.
30. Vascular Endothelial Growth Factor as Marker for Tissue Hypoxia and Transfusion Need in Anemic Infants: A Prospective Clinical Study / E. Tschirc, B. Weber, P. Koehne [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol.123, №3. – P.784 -790.
31. Verkhratsky A., Butt A. Glial neurobiology: a textbook / A.Verkhatsky, A.Butt.- John Wiley & Sons Ltd: England, 2007.-209p.
32. Volpe J. J Neurology of the Newborn / Volpe J. J. -Philadelphia: Saunders, 2001.
33. Vos PE. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury / PE Vos, KJ Lamers, JC Hendriks // Neurology.- 2004.- 62(8).-P.1303-1310.

ДИАГНОСТИКА ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

Т.К. Знаменская, Л.Г. Кирилова, В.Б. Швейкина

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)**

Резюме. В результате комплексного клинического, инструментального, иммуноферментного исследований изучена динамика изменений количественного уровня мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных в зависимости от функциональных и структурных изменений ишемического или геморрагического характера (отёк головного мозга, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние) и без них, при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга, а также у морфо-функционально незрелых детей. Выявлены корреляционные связи между антропометрическими показателями, неврологическими синдромами острого периода и показателями уровня МНТФ.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор (МНТФ), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние, отёк головного мозга, недоношенные новорождённые.

DIAGNOSTIC OF HYPIXEMIC-ISCHAEMIC BRAIN DAMAGE OF PRETERM NEONATES IN ACUTE PERIOD

T.K. Znamenska, L.G. Kirilova, V.B. Shvejkina

**SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine"
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. As a result of complex clinical instrumental ELISA studies the changes in the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in preterm infants are examined; this changes depend on the functional and structural damage of ischemic and hemorrhagic nature (swelling of the brain, periventricular leukomalacia, intraventricular haemorrhagia) and without them, with hypoxic-ischemic brain damage. The correlation between anthropometric data and performance level of BDNF is marked.

Keywords: brain neurotrophic factor (BDNF), hypoxico-ischemic CNS involvement, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhages, prematurely born children.